Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Enzym- und Substratbestimmungen an Unfallpatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Brigitte Pfannerer
aus Eger/ČSSR

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Enzym- und Substratbestimmungen an Unfallpatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Brigitte Pfannerer
aus Eger/ČSSR

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg a.d.Lahn am 19.12.1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. W. Straub

Referent: Priv.-Doz. Dr. Ch. Herfarth

Korreferent: Prof. Dr. M. Schwaiger

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Übersicht bisheriger Arbeiten	1
1.3	Problemstellung	2
2.	METHODIK	2
2.1	Untersuchungsmaterial	2
2.2	Untersuchungsmethoden	2
2.2 1	Enzymaktivitätsbestimmungen	3
2.2 2	Substratbestimmungen	4
2.2 3	Histologischer Fettnachweis im Blut	6
2.2 4	Blutgasanalysen, pH-Bestimmung	6
2.2 5	Methodische Fehlerbreite	7
2.3	Statistik	7
3.	ERGEBNISSE	9
3.1	Allgemeines	9
3.2 1	Gruppe I - V	9
3.2 2	Fettnachweis	10
3.2 3	Kontrollgruppe	17
4.	DISKUSSION	
4.1	Allgemeines	17
4.2	Besprechung der Ergebnisse	19
4.3	Beziehung zwischen Enzymaktivitätsverhalten, Substratgehalt und Fettnachweis	20
4.4	Beziehung zwischen Enzymaktivitäten, Substratgehalt und Säure-Basenhaushalt	23
4.5	Verbrennungen	23
4.6	Schlußfolgerung	23
5.	ZUSAMMENFASSUNG	30
6.	LITERATURÜBERSICHT	31

VERZEICHNIS DER TABELLEN

	Tabellen-Nr.	Seite
Testansätze für die Enzymaktivitätsbestimmungen	1	5
Methodische Fehlerbreite	2	8
GOT in mU/ml	3	11
GPT in mU/ml	4	11
LDH in mU/ml	5	12
GLDH in mU/ml	6	12
Lactat in mg%	7	13
Pyruvat in mg%	8	13
pH	9	14
pCO_2 in Torr	10	14
BE in mäqu./l	11	15
St.-B. in mäqu./l	12	15
Histologischer Fettnachweis	13	16

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	Abbildung Nr.	
Verlauf der Enzymaktivitäten bei Patient 1	1	24
Verlauf des Substratgehaltes und Fettnachweises bei Patient 1	2	25
Verlauf der Enzymaktivitäten bei Patient 2	3	26
Verlauf des Substratgehaltes und Fettnachweises bei Patient 2	4	27
Verlauf der Enzymaktivitäten bei Patient 3	5	28
Verlauf des Substratgehaltes und Fettnachweises bei Patient 3	6	29

VERZEICHNIS DER IN DIESER ARBEIT GEBRAUCHTEN ABKÜRZUNGEN

BE	= Base Excess
BTS	= Brenztraubensäure
GLDH	= Glutamatdehydrogenase
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	= Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hg	= Quecksilber
KGS	= α-Ketoglutarsäure
LDH	= Lactatdehydrogenase
M	= Mol, molar
MDH	= Malatdehydrogenase
NAD^+	= Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADH	= reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NH_4^+	= Ammonium
O_2	= Sauerstoff
St.-B.	= Standard Bicarbonat
mU/ml	= Milli-Units / Milliliter

1. E I N L E I T U N G

1.1 Allgemeines

Zunehmende Verkehrsdichte und fortschreitende Technisierung haben nicht nur zu einer erhöhten Unfallziffer geführt, sondern in gleichem Maße hat sich die Schwere der Unfallfolgen und die Zahl der multiplen Frakturen erhöht. Unter den Komplikationen stellt die Fettembolie eine häufige und schwerwiegende Komplikation dar, die die Prognose wesentlich verschlechtert.

Aufgabe der eigenen Untersuchungen sollte es sein, Enzymaktivitäts- und Substratverhalten im Blut bei Unfallpatienten zu verfolgen und festzustellen, ob gegebenenfalls hiermit Anzeichen einer Fettembolie gewonnen werden könnten.

1.2 Übersicht bisheriger Arbeiten

Bisher wurden Enzymaktivitätsmessungen nach Traumen nur in geringem Umfang durchgeführt, obwohl sie als diagnostische Kriterien in der Klinik heute einen großen Raum einnehmen.

Ebenfalls wenig wurden die Substrate Lactat und Pyruvat bestimmt, die eine Aussage über die anaerobe bzw. aerobe Glykolyse gestatten.

WOLFF (1961, 1962 und 1965) maß die GOT, LDH und MDH nach Schädel-Hirntraumen.

Bei Operierten und Verletzten bestimmte SCHRAMM (1966) die GOT, GPT, LDH und CPK. Auch SPAENGLER (1963), GRIESSMANN (1965), DRAGON und PATAKY (1962) und MÖRL (1968) haben sich mit der Enzymdiagnostik in der Traumatologie befaßt. HOFMANN (1968) wies auf die Bedeutung der Milchsäure bei Schwerverletzten hin.

1.3 Problemstellung

Mit dieser Arbeit sollte bei Unfallpatienten versucht werden, das Enzymaktivitätsverhalten im Serum und Substratveränderungen im Blut zu verfolgen und diese Befunde eventuell dem Fettnachweis im strömenden Blut und Störungen des Säure-Basenhaushaltes gegenüberzustellen.

2. M E T H O D I K

2.1 Untersuchungsmaterial

Die Untersuchungen wurden an Unfallpatienten durchgeführt, die nach ihren Verletzungen in 5 Gruppen (n = 50) unterteilt wurden:

Gruppe I:	Unterschenkelfrakturen	(n = 19)
Gruppe II:	Oberschenkelfrakturen	(n = 12)
Gruppe III:	Multiple Frakturen	(n = 12)
Gruppe IV:	Rippenreihenfrakturen	(n = 5)
Gruppe V:	Sonderfälle = Verbrennungen	(n = 3)
Kontrollgruppe:	nicht traumatisierte, gesunde Probanden	(n = 10)

2.2 Untersuchungsmethoden

Die Messungen wurden 10 - 70 Stunden (mit einer Ausnahme 90 Stunden) nach dem Unfall durchgeführt. Für die Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum wurde Blut aus der ungestauten Vene entnommen und bei ca. 3000 U/min. 10 Minuten zentrifugiert zur Abtrennung des Überstandes. Die Blutprobe für den Lactat- und Pyruvatnachweis wurde direkt nach der Abnahme mit 0,3 M Perchlorsäure enteiweißt.

2.2 1 Enzymaktivitätsbestimmungen

Die Enzymaktivitäten wurden im optischen Test nach WARBURG (1935 und 1948) und BEISENHERZ und MITARBEITER (1953) gemessen. Photometer Eppendorf, Hg-Filter, Wellenlänge 366 mμ, Meßtemperatur 25 °C. Ablesung von ΔE alle 30 Sekunden über einen Zeitraum von 3 - 5 Minuten. Aus den gemessenen Werten $\Delta E/min.$ im linear ablaufenden Bereich der Reaktion wird der Mittelwert gebildet und geht in die Berechnung ein. Messung der Enzymaktivitäten in Doppelbestimmungen in Ansätzen nach E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT (1963).

Indikator für die Reaktionen ist die Oxydation von NADH zu NAD^+ und die damit verbundene Abnahme der Lichtabsorption bei 366 mμ. Die Oxydation von NADH ist dem Substrat-Umsatz direkt proportional bei GLDH- und LDH-Bestimmung. Zur Bestimmung von GOT und GPT wird die spezifische Reaktion mit einer weiteren Reaktion gekoppelt. Das Indikator-Enzym ist eine NAD-abhängige Dehydrogenase.
Die einzelnen Bestimmungsansätze:

<u>GOT</u>

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{Aspartat} \overset{\text{GOT}}{\rightleftharpoons} \text{L-Glutamat} + \text{Oxalacetat}$$

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH} + H^+ \overset{\text{MDH}}{\rightleftharpoons} \text{Malat} + NAD^+$$

1. Start mit haemolysefreiem Serum. Die im Serum enthaltene GLDH reagiert mit α-Ketoglutarat und NADH unter NADH-Verbrauch.
   Nach 3 - 5 Minuten wird die Reaktionsgeschwindigkeit konstant.

2. Start mit Aspartat
   Die gemessene GLDH-Aktivität wird von der Aktivität der GOT abgezogen.

GPT

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{Alanin} \overset{\text{GPT}}{\rightleftharpoons} \text{L-Glutamat} + \text{Pyruvat}$$

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$$

1. Start mit Serum (siehe unter GOT)
2. Start mit Alanin

LDH

$$\text{Lactat} + \text{NAD}^+ \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Start mit Pyruvat

GLDH

$$\alpha\text{-Ketoglutarat} + \text{NH}_4^+ + \text{NADH} + \text{H}^+ \overset{\text{GLDH}}{\rightleftharpoons} \text{L-(+)-Glutamat} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$$

Start mit α-Ketoglutarat

Gesamtvolumen der Testansätze 1 ml, ph 7,5; Schichtdicke der Küvetten 10 mm. Konzentration und Volumina der einzelnen Ansätze in Tab. 1.
Angabe der Enzymaktivität in mU/ml.
1 U = Umsatz von 1 Mikromol Substrat/Min. bei 25 °C.

2.2 2 Substratbestimmungen

Der Substratgehalt im Serum wurde ebenfalls im optischen Test nach WARBURG (1935 und 1948) und BEISENHERZ (1953) gemessen.
Photometer Eppendorf, Hg Filter, Wellenlänge 366 mu.
Meßtemperatur 25 °C. Ablesung von ΔE.
Für die Lactat- und Pyruvatbestimmungen wurden Fertiglösungen* verwendet.
Indikator für die Reaktionen ist wiederum die Oxydation von NADH zu NAD^+.

Pyruvat

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$$

Die Umkehrung dieser Reaktion gilt im Prinzip für die Lactat-Bestimmung.

---

* Biochemica Testkombination
Firma C. F. BOEHRINGER & SÖHNE, MANNHEIM.

Tab. 1

Testansätze für die Enzymaktivitätsbestimmungen

1.) Volumina in ml

	GOT	GPT	LDH	GLDH
Alanin		0,2		
Ammoniumacetat				0,05
Aspartat	0,05			
BTS			0,015	
KGS	0,02	0,03		0,02
LDH		0,025		0,005
MDH	0,02			
NADH	0,03	0,03	0,025	0,015
P.P o.T.	0,63	0,465		
Serum	0,25	0,25	0,05	0,25
Trap o.T.			0,91	0,64
Trilon				0,02
	1,0	1,0	1,0	1,0

2.) Konzentrationen bzw. Molarität der Lösungen

Alanin $8{,}4 \cdot 10^{-1}$ M; Ammoniumacetat 3,0 M;
Aspartat 1,0 M; BTS $1{,}0 \cdot 10^{-1}$ M; KGS $5{,}0 \cdot 10^{-1}$ M;
LDH:Lösung 1:10*; MDH:Lösung 1:10*
NADH $1{,}3 \cdot 10^{-2}$ M; P.P.o.T. $1{,}0 \cdot 10^{-1}$ M;
Trap o.T. $5{,}0 \cdot 10^{-2}$ M; Trilon $2{,}6 \cdot 10^{-3}$ M.

* Lösungen der Firma C.F. BOEHRINGER & SÖHNE, MANNHEIM
LDH 25 mg pro 5,0 ml Lösung
MDH 25 mg pro 2,5 ml Lösung
Lösungen wurden mit aqua bidest. verdünnt, wie oben angegeben.

2.2 3 Histologischer Fettnachweis im Blut

Das durch Venenpunktion gewonnene Blut wurde auf einem Objektträger dünn ausgestrichen. Alle benutzten Glasgefäße und Objektträger waren absolut fettfrei:

Die Präparate fixierten wir in Formalindampf 20 Minuten, färbten sie 3 Minuten in wässriger Phosphin-3-R-Lösung (Verdünnung 1 : 1000) und spülten sie anschließend mit destilliertem Wasser ab. Danach wurden die Präparate in destilliertem Wasser eingedeckt und mit Paraffin umrandet. Die Beurteilung der Blutausstriche erfolgte mit einem Fluoreszenzmikroskop, das mit einem H B - O - 200 - Quecksilberhöchstdruckbrenner ausgerüstet war. Die Filterkombination bestand aus B G 12 und O G 1. Die in den Ausstrichen vorhandenen Fetttropfen wurden mit dem Ocularmikrometer ausgemessen.

2.2 4 Blutgasanalysen, pH-Bestimmung

Die Blutproben wurden aus dem Ohrläppchen entnommen. Während für die Standard-Bicarbonat und Base Excess-bestimmung das Blut in heparinisierte Glaskapillaren von ca. 50 - 60 µl Volumen eingesaugt wurde, genügte zur Messung des aktuellen pH im Blut ein ca. 25 µl Bluttropfen ohne Zusatz eines Antikoagulationsmittel.

Die Blut-pH-Messung führten wir mit einem Radiometer-Meßwagen* durch. Die Meßapparatur bestand aus einem pH-Meter (pH M 22), einer Glaselektrode (Typ 297 C), einer stationären Kalomel-Bezugselektrode (Typ K 497), einem Thermostaten, einer Saugpumpe und einer Äquilibierungsapparatur. Das gesamte Elektrodensystem war auf 38 °C thermostatiert. Die Bestimmung des St.-B und BE wurde nach einem Mikroverfahren nach Astrup durchgeführt, bei dem die Blutproben mit 2 bekannten CO_2-Drucken (2 % und 8 %) äquilibiert

---

*Firma RADIOMETER, KOPENHAGEN

und die jeweiligen pH-Werte gemessen wurden. PCO_2 konnte bei bekanntem pH nach der Henderson-Hasselbalchschen Gleichung ermittelt werden.

Die am pH-Meter registrierten Werte für die jeweilige äquilibierte Blutprobe wurde in ein Nomogramm eingetragen, beide Punkte miteinander verbunden und am Schnittpunkt mit der BE- und St.-B-Kurve (Henderson-Hasselbalch) die entsprechenden Werte abgelesen.

2.2 5 Methodische Fehlerbreite

Zu Beginn der Arbeit wurde mit Hilfe von Doppelbestimmungen die Fehlerbreite für die Bestimmung der einzelnen Enzyme und Substrate ermittelt (Tab. 2).

2.3 Statistik

Berechnung von Durchschnitt und Streuung nach üblichen Formeln:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{1}^{n} x$$

$\bar{x}$ = Durchschnitt
x = Meßwert
n = Anzahl der Messungen

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{1}^{n} (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$$

s = Streuung des Kollektivs

Tab. 2

Methodische Fehlerbreite

Enzym bzw. Substrat	Zahl der Doppelbestimmungen	Mittlerer Fehler in % des Mittelwertes
GOT	10	2,8
GPT	10	4,1
LDH	10	3,5
GLDH	10	1,8
Lactat	10	2,9
Pyruvat	10	4,8

3. E R G E B N I S S E

3.1 Allgemeines

Die Ergebnisse zeigen, daß sich die Enzymaktivitäten und der Substratgehalt im Serum in den einzelnen Gruppen unterschiedlich verhalten, sowohl was den Anstieg, als auch die Dauer der Erhöhung betrifft. Änderungen im Säure-Basenhaushalt kamen, bis auf einzelne Ausnahmen, nicht vor.

Ein völlig uncharakteristisches Verhalten ergab der histologische Fettnachweis im Blut.

3.2 1 Gruppe I (Unterschenkelfrakturen)

Das Verhalten aller Enzymaktivitäten und die Lactatwerte waren unauffällig; lediglich Pyruvat zeigte eine geringgradige Erhöhung.

Störungen des Säure-Basenhaushaltes waren nicht nachweisbar (Einzelheiten Tab. 3 - Tab. 12).

Gruppe II (Oberschenkelfrakturen)

Die Enzymaktivitäten in dieser Gruppe waren nicht auffällig verändert; nur GOT und LDH zeigten Werte, die im oberen Normbereich, bzw. wenig darüber lagen. Die Lactatwerte entsprachen den Normalkonzentrationen im Serum, während Pyruvat leicht erhöht war.
Die pH-Werte, pCO_2, BE und St.-B. waren normal (Einzelheiten Tab. 3 - Tab. 12).

Gruppe III (Multiple Frakturen)

GOT, GPT und LDH zeigten Enzymaktivitätsanstiege auf ein Mehrfaches der Norm während des gemessenen Zeitraumes. Der GLDH-Anstieg war geringer ausgeprägt. Während der ersten 20 Stunden nach dem Unfall kam es auch zu Lactaterhöhungen. Später fielen die Werte in den Normbereich ab. Pyruvat war nur gering erhöht.

Die Veränderungen im Säure-Basenhaushalt waren unwesentlich (Einzelheiten Tab. 3 - Tab. 12).

Von den Patienten dieser Gruppe kamen 2 ad exitum (siehe 4.3).

Gruppe IV (Rippenreihenfrakturen)

Die Enzymaktivitäts- und Substratanstiege verhielten sich ähnlich wie in Gruppe III. Die Erhöhungen waren aber teilweise nicht so ausgeprägt.

Störungen im Säure-Basenhaushalt lagen nicht vor (Einzelheiten Tab. 3 - Tab. 12).

Gruppe V (Verbrennungen)

Während alle 3 Patienten mit Verbrennungen in den ersten 10 Stunden nach dem Unfall eine ausgeprägte LDH-Erhöhung aufwiesen, lagen die Werte für GOT, GPT und GLDH im Normbereich. Lactat und Pyruvat waren unwesentlich erhöht.

Außerdem fand sich bei einem Patienten eine Veränderung des BE zur negativen Seite hin und eine entsprechende Verminderung des St.-B.; die übrigen Patienten zeigten keine Abweichungen im Säure-Basenhaushalt (Einzelheiten Tab. 3 - Tab. 12).

3.2 2 Fettnachweis

Der histologische Fettnachweis im Blut wies keine Abhängigkeit von den einzelnen Gruppen auf. In allen Gruppen gab es Übergänge von negativen bis stark positiven Reaktionen (Tab. 13). Über die Relation Enzymaktivität zum Fettnachweis bei einzelnen Patienten siehe 4.3.

Tab. 3

GOT in mU/ml

Std.n.Unfall		10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I:	$\bar{x}$	9,8	8,9	14,2	9,7	7,2	11,0	6,1
	$s^{\pm}$	4,1	4,5	7,0	3,8		6,4	5,1
Gruppe II:	$\bar{x}$	11,9	10,1	15,4	14,1		15,1	
	$s^{\pm}$	2,8	6,2	6,4	6,6		5,0	
Gruppe III:	$\bar{x}$	56,8	102,1	34,1	71,3	48,1	48,4	97,1
	$s^{\pm}$	42,4	63,2	24,9	33,1	14,1		92,1
Gruppe IV:	$\bar{x}$	42,2	32,4	35,0	56,2		53,2	
	$s^{\pm}$	25,6	27,0		7,2		47,9	
Gruppe V:	$\bar{x}$	12,2	9,6	9,8		12,7		10,8
	$s^{\pm}$	4,5						

Tab. 4

GPT in mU/ml

Std.n.Unfall		10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I:	$\bar{x}$	7,9	8,3	11,5	9,3	7,8	10,7	6,6
	$s^{\pm}$	4,5	4,1	7,1	3,4		3,8	4,2
Gruppe II:	$\bar{x}$	8,4	6,4	8,8	8,2		10,3	
	$s^{\pm}$	6,4	3,8	8,2	5,2		9,2	
Gruppe III:	$\bar{x}$	41,2	48,5	19,8	35,7	24,0	26,9	24,9
	$s^{\pm}$	34,6	29,3	16,3	10,7	16,6		, 5,0
Gruppe IV:	$\bar{x}$	21,1	11,6	33,8	20,7		22,1	
	$s^{\pm}$	12,4	2,0		14,7		3,6	
Gruppe V:	$\bar{x}$	6,4	10,8	2,4		3,6		7,2
	$s^{\pm}$	1,7						

Tab. 5

LDH in mU/ml

Std.n.Unfall		10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I:	α	169,8	173,6	179,5	161,6	166,6	168,2	148,2
	$s^{\pm}$	38,7	28,7	47,9	31,6		38,7	0,3
Gruppe II:	α	174,8	189,6	190,8	196,2		195,1	
	$s^{\pm}$	50,9	44,7	25,9	48,9		47,9	
Gruppe III:	α	448,2	548,2	297,5	465,0	298,4	339,3	308,2
	$s^{\pm}$	178,0	167,9	117,8	236,2	51,9		119,1
Gruppe IV:	α	339,9	290,3	296,9	353,7		323,0	
	$s^{\pm}$	186,2	188,4		267,0		188,6	
Gruppe V:	α	544,4	175,7	166,6		168,6		159,2
	$s^{\pm}$	331,6						

Tab. 6

GLDH in mU/ml

Std.n.Unfall		10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I:	α	0,4	0,8	1,0	0,6	1,2	1,2	0,6
	$s^{\pm}$	0,8	0,4	0,9	0,9		1,2	
Gruppe II:	α	0,2	1,0	0,4	0,7		1,0	
	$s^{\pm}$	0,5	0,6	0,6	0,4		1,4	
Gruppe III:	α	2,7	3,6	2,4	1,5	0,9	1,2	2,7
	$s^{\pm}$	1,4	1,5	1,4	0,7	0,8		1,5
Gruppe IV:	α	1,6	1,2	2,4	1,2		3,0	
	$s^{\pm}$	0,7			0,7		1,4	
Gruppe V:	α	1,4	1,2	1,2		0		0
	$s^{\pm}$	0,2						

Tab. 7

Lactat in mg %

Std.n.Unfall		10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I:	α	12,3	15,0	10,7	10,5	15,1	12,2	9,7
	$s^{\pm}$	8,4	8,6	3,4	1,7		1,7	1,0
Gruppe II:	α	11,7	13,9	14,4	10,4		12,3	
	$s^{\pm}$	2,6	3,4	2,8	3,6		1,7	
Gruppe III:	α	23,6	21,7	11,7	17,1	12,9	9,6	10,4
	$s^{\pm}$	15,8	9,5	2,3	10,0	3,8		0,7
Gruppe IV:	α	20,0	23,4	11,9	14,2		18,1	
	$s^{\pm}$	14,5	17,7		4,7		5,8	
Gruppe V:	α	17,4	16,2	16,3		17,4		17,9
	$s^{\pm}$	6,5						

Tab. 8

Pyruvat in mg %

Std.n.Unfall		10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I:	α	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1	1,1	0,9
	$s^{\pm}$	0,3	0,8	0,5	0,3		0,2	0,2
Gruppe II:	α	0,8	1,1	0,9	0,9		1,0	
	$s^{\pm}$	0,1	0,4	0,3	0,3		0,3	
Gruppe III:	α	1,4	1,0	1,0	1,3	0,9	0,8	0,7
	$s^{\pm}$	1,3	0,6	0,7	1,0	0,2		0,6
Gruppe IV:	α	1,4	1,5	1,3	1,1		1,0	
	$s^{\pm}$	1,0	1,4		0,2		0,3	
Gruppe V:	α	0,9	0,8	1,0		0,8		0,6
	$s^{\pm}$	0,2						

Tab. 9

pH

Std.n.Unfall	10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I: $\bar{x}$ (n = 6)	7,456		7,426	7,423		7,438	
Gruppe II: $\bar{x}$ (n = 6)	7,473			7,443		7,450	
Gruppe III: $\bar{x}$ (n = 3)	7,449		7,466				7,485
Gruppe IV: $\bar{x}$ (n = 3)	7,400			7,454		7,437	
Gruppe V: $\bar{x}$ (n = 2)	7,390			7,435			

Tab. 10

pCO_2 in Torr

Std.n.Unfall	10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I: $\bar{x}$ (n = 5)	39,5		38,8	38,6		38,6	
Gruppe II: $\bar{x}$ (n = 4)	38,5			38,3		38,8	
Gruppe III: $\bar{x}$ (n = 2)	40,0		41,0				39,8
Gruppe IV: $\bar{x}$ (n = 2)	38,4			39,2		40,0	
Gruppe V: $\bar{x}$ (n = 2)	38,8			39,6			

Tab. 11

BE in mäqu./l

Std.n.Unfall	10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I: α (n = 5)	-2,0		+1,2	+1,4		-1,8	
Gruppe II: α (n = 4)	+1,2			-1,8		+1,2	
Gruppe III: α (n = 2)	+2,2		+1,8				-2,0
Gruppe IV: α (n = 2)	-1,2			-1,7		+1,8	
Gruppe V: α (n = 2)	-4,7			-2,4			

Tab. 12

St.-B in mäqu./l

Std.n.Unfall	10	20	30	40	50	60	70
Gruppe I: α (n = 5)	25,1		25,5	25,8		25,6	
Gruppe II: α (n = 4)	25,9			25,3		25,8	
Gruppe III: α (n = 2)	25,5		26,8				25,3
Gruppe IV: α (n = 2)	25,1			25,3		25,8	
Gruppe V: α (n = 2)	20,6			25,8			

Tab. 13

Histologischer Fettnachweis

Std.n.Unf.	10				20				30				40				50				60				70			
	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++	Ø	(+)	+	++
Gr. I: n=	3	4	2		3	2		1	8				3	3	2	1	1				2	1	2	1	1	1		
Gr. II: n=	2	2	1		3	2	1		2	2			2	1	3	1					3	1	1					
Gr.III: n=	3	1	3	1	2		1	1	4			1	2	1	1		3			1	1				2		1	1
Gr. IV: n=	1		2		1		1				1		2	1		1					2	1	1				
Gr. V: n=	1	1	1		1	1					1						1	1							1			

Ø = negativ (+) = schwach positiv + = positiv ++ = stark positiv

Gr. = Gruppe n = Anzahl der Fälle

3.2 3 Kontrollgruppe

Zum Vergleich des Lactat- und Pyruvatgehaltes im Serum dienten 10 nicht traumatisierte Probanden; der Substratgehalt entsprach den von der Fa. C.F.BOEHRINGER, MANNHEIM angegebenen Normalwerten:

mg %	α	s
Lactat	11,2	± 3,3
Pyruvat	0,6	± 0,1

Als Normalwerte der Enzymaktivitäten dienten die von E. SCHMIDT und F.W. SCHMIDT angegebenen Werte, die den eigenen entsprachen.

mU/ml	α	s
GOT	8,8	± 1,7
GPT	5,2	± 1,4
LDH	132,3	± 13,8
GLDH	0,4	± 0,2

4. D I S K U S S I O N

4.1 Allgemeines

Die Aktivitäten der einzelnen Enzyme im Serum hängen von ihrer Lokalisation in der Zelle und den verschiedenen Inaktivierungszeiten im Serum ab. Unter physiologischen Bedingungen wird das Enzymeiweiß unter Energieverbrauch aktiv in der Zelle retiniert, so daß es nur zu einer geringen Diffusion vom intra- in den extrazellulären Raum kommt. Unter pathologischen Bedingungen kann die Zelle die nötige Energie zur Aufrechterhaltung des Konzentrationsgefälles nicht mehr produzieren. Es kommt zum Enzymaustritt. Das Ausmaß des Enzymaustrittes hängt von der Schädigung ab (HESS 1962). Nach Traumen kann es zu vielfältigen

Schädigungen des Organismus kommen; so kommt es bei einer Knochenfraktur gleichzeitig zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Muskelverletzung, zu Schock mit Kreislaufinsuffizienz und mangelnder O_2-Versorgung der Peripherie und bei Verbrennungen zu Gewebszerfall. Solche Faktoren können zu einem vermehrten Enzymaktivitätsaustritt aus Zellen in Mitleidenschaft gezogener Gewebsbezirke führen. Als Folge resultiert ein Anstieg der Enzymaktivitäten im Serum. Die Höhe des Anstiegs ist dabei von dem Enzymgehalt des geschädigten Organs abhängig.

Bei den von uns gemessenen Enzymen sind GOT und LDH gehäuft in der Leber, der Muskulatur und im Herz vorhanden, während GPT und GLDH besonders in der Leber vorkommen. GPT und LDH sind vorwiegend im Cytoplasma, GOT teilweise im Cytoplasma und in den Mitochondrien und GLDH in den Mitochondrien lokalisiert.

Bei der anaeroben Glykolyse wird im menschlichen Organismus die Brenztraubensäure zu Milchsäure reduziert; entsprechendes Enzym ist die LDH. Ein erhöhter Lactatgehalt bzw. ein erhöhter Lactat/Pyruvat-Quotient deutet demnach auf eine mangelnde Sauerstoffversorgung hin.

Pyruvat kann auf verschiedene Weise in Oxalacetat übergeführt werden. Diese Bildung von Oxalacetat ist wichtig als "Initialzündung" des Zitronensäurezyklus; denn hier reagiert es mit Acetyl-CoA, kondensiert zu Zitrat und wird so zum "Starter" dieses Zyklus. Acetyl-CoA wiederum ist Endprodukt des Fettsäureabbaues

Der Entstehungsmechanismus der Fettembolie ist ungeklärt. Es stehen sich 2 Theorien gegenüber; die mechanische Theorie und die Fermenttheorie. Nach der mechanischen Theorie (HOFFHEINZ 1933) gelangt das Fett an der Frakturstelle aus dem Zellverband des Knochenmarks in verletzte Venen, wo es zu einer Fettembolie führen kann. Gegen diese Auffassung richten sich die Experi-

mente REHMs (1957), der die Druckverhältnisse im Knochen bestimmte, die Isotopenversuche von KÜHNE (1957) und die Untersuchungen von VOGEL (1933) und KRÖNKE (1957), die die Fettmenge im frakturierten und im nicht frakturierten Knochen feststellten. Gegen eine mechanische Fetteinschwemmung wenden sich auch die Anhänger der Fermenttheorie (KRÖNKE 1957, PELTIER 1957, KARCHER 1960). Nach dieser Theorie kommt es als Folge einer Lipaseentgleisung zur Fettembolie. Die Lipasebildung soll durch das an der Frakturstelle freiwerdende Fett im Überschuß gebildet werden.

4.2 Besprechung der Ergebniss

Unsere Ergebnisse an Unfallpatienten zeigen, daß mit Art und Schwere der Verletzungen der Enzymaktivitätsanstieg und Substratgehalt (Lactat und Pyruvat) im Serum zunimmt. Während bei Unterschenkelfrakturen und Oberschenkelfrakturen die Anstiege nur angedeutet waren, fanden sich bei Patienten mit multiplen Frakturen und Rippenreihenbrüchen die größten Abweichungen vom Normbereich. Dabei steigen bei den von uns gemessenen Enzymen besonders die Enzyme an, die in der Muskulatur in großem Ausmaß vorhanden sind, wie GOT und LDH. Die Anstiege der GPT und GLDH sind geringer ausgeprägt. Den Enzymaktivitätsanstieg im Serum deuten wir als Folge von Muskelverletzung und Kreislaufinsuffizienz mit Minderdurchblutung der Peripherie, die zu Störungen der Membranintegrität der Zelle führen und damit zum Enzymaustritt.

Gleiche Ergebnisse und Erklärungen für den Enzymaustritt sind in der Literatur beschrieben. So weist WOLFF (1961, 1962 und 1965) auf den stark gesteigerten Enzymaustritt im Liquor nach Schädel-Hirntrauma hin und hält ihn als Ausdruck einer Zellschädigung, die sich in Form von Permeabilitätsveränderungen, Strukturzerstörungen und Stoffwechselentgleisungen äußert. Dabei

geht nach WOLFF die Aktivitätssteigerung der Enzyme mit der Schwere der Hirnverletzung parallel. HAUSS (1958) spricht von einer Art "Leck", aus dem die Enzyme aus teilgeschädigten Zellen abgegeben werden. Auch die Untersuchungen von MÖRL (1968) an Mehrfachverletzten ergeben extrem pathologisch veränderte Transaminasen; das Ausmaß des Traumas ist aus den Enzymveränderungen deutlich abzulesen. DRAGON (1962), SPAENGLER (1963), GRIESSMANN (1965) und SCHRAMM (1966) nehmen ebenfalls Parallelen zwischen der Schwere der Verletzung und dem Enzymaktivitätsanstieg im Serum an. Offen bleiben muß, inwieweit bei unseren Unfallverletzten stumpfe Bauchtraumen, die klinisch stumm verliefen, zu einer Schädigung im Organismus (Leber) geführt haben (HERFARTH 1965).

Nach SCHOEPPNER (1965) und HOFMANN (1968) kommt es im Schock oder bei akuter Anoxämie zum Anstieg des Milchsäurespiegels im Serum. Dabei dürfte die Lactaterhöhung zum Teil auf die anaerobe Glykolyse zurückzuführen sein, eine Besonderheit des Muskels, wo trotz Sauerstoffmangel Energie zur Verfügung gestellt werden kann (KARLSON 1964).

SCHOEPPNER erklärt den Anstieg durch eine Nebennierenstimulation, als Folge einer "Stress"-Reaktion im Organismus.

4.3 Beziehung zwischen Enzymaktivitätsverhalten, Substratgehalt und Fettnachweis

Eine Beziehung zwischen dem Fettgehalt im Blut und den Enzymaktivitäten hat sich bei unseren Untersuchungen nicht ergeben. In jeder Gruppe (s.Tab.13) fanden sich negative bis stark positive Reaktionen. So wiesen 3 Patienten mit multiplen Verletzungen, bei denen GOT, GPT und LDH im Serum angestiegen waren und es außerdem zu einer Lactat- und Pyruvaterhöhung gekommen war,

histologisch kein Fett im Blutausstrich auf. Auch bei 2 Patienten mit Rippenreihenfrakturen war kein Fett nachzuweisen, obwohl es hier ebenfalls zu Abweichungen der Enzymaktivitäten und des Substratgehaltes von Normbereich gekommen war. Umgekehrt verlief der Fettnachweis bei einem Patienten mit einer Unterschenkelfraktur stark positiv, bei normalen Enzymaktivitäten und normalem Substratgehalt im Serum.

Ein positiver Fettnachweis gibt also keine Auskunft über die Schwere des Traumas, während der Enzymaktivitätsanstieg und ein erhöhter Substratgehalt im Serum (siehe 4.2) der Schädigung parallel gehen.

Besonders hingewiesen sei auf 3 Patienten, die klinisch die Symptome der Fettembolie boten:

Patient 1: (Abb. 1 und Abb.2)

Ein 25jähriger Patient, der sich bei einem Verkehrsunfall eine komplizierte Ober- und Unterschenkelfraktur links und eine Daumenendgliedfraktur rechts zugezogen hatte und im Schockzustand eingewiesen wurde. Nach allgemeiner chirurgischer Versorgung kam es zur Besserung der Kreislaufverhältnisse. Etwa 40 Stunden nach dem Unfall traten Dyspnoe, Tachypnoe, Zyanose und Anurie auf. Trotz intensiver Behandlung (Tracheotomie, Peritonealdialyse) kam der Patient 70 Stunden nach dem Unfall ad exitum. Die Obduktion ergab eine erhebliche Fettembolie der Lungen, des Gehirns, der Leber und der Nieren.

Die Enzymaktivitäten, mit Ausnahme der GPT, die 70 Stunden nach dem Unfall am meisten vom Normbereich abgewichen war, hatten das Maximum ihrer Erhöhung 40 Stunden nach dem Unfall; ebenso Lactat und Pyruvat.

Der histologische Fettnachweis war 40 Stunden nach dem Unfall stark positiv, aber 70 Stunden nach dem Unfall negativ.
Im Säure-Basenhaushalt fanden sich keine Störungen.

Patient 2: (Abb. 3 und Abb. 4)

Ein 20jähriger Patient, der sich eine Oberarmschaftfraktur links, eine Beckenfraktur links, eine komplizierte Tibiafraktur links, multiple Prellmarken und oberflächliche Schürfwunden ebenfalls bei einem Straßenverkehrsunfall zugezogen hatte. Nach zunächst komplikationslosem Verlauf traten etwa 70 Stunden nach dem Unfall Somnolenz und zunehmende Unruhe auf. Am oberen Thorax erschienen multiple Petechien. Der Zustand verschlimmerte sich zusehends; der Patient kam ad exitum. Die Obduktion zeigte eine massive Fettembolie der Lungen, sowie eine hochgradige Fettembolie des Gehirns mit Purpura cerebri und Hirnödem. Die höchsten Enzymaktivitäten und der höchste Pyruvatgehalt fanden sich bei diesem Patienten 10 Stunden nach dem Unfall.

Als er 70 Stunden nach dem Unfall klinisch die Zeichen einer Fettembolie aufwies, war Lactat etwa 6-fach gegenüber der Norm erhöht. Pyruvat, GOT, GPT, LDH und GLDH zeigten fallende Tendenzen, waren aber noch erhöht.

Zum Zeitpunkt der Fettembolie fiel auch der histologische Fettnachweis stark positiv aus und es fand sich außerdem eine Acidose.

Patient 3: (Abb. 5 und Abb. 6)

Ein 21jähriger Patient mit einer Commotio cerebri, einer Oberarmfraktur rechts, einer Oberschenkelfraktur links und Schnittwunden an der linken Wade, die er sich bei einem Autounfall zugezogen hatte, kam etwa 50 Stunden nach dem Unfall mit Dypnoe, Tachypnoe, Beklemmungsgefühl und innerer Unruhe - Symptome, die auf eine Fettembolie deuteten - zur Aufnahme. Nach Infusionstherapie folgte allmählich Besserung; der Patient überlebte.

Bei der Aufnahme entsprachen die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im Serum den Normalwerten. Sie stiegen erst um 70 Stunden nach dem Unfall an (der Patient fühlte sich zu diesem Zeitpunkt subjektiv beschwerdefrei).

Alle Enzymaktivitäten zeigten schon 50 Stunden nach dem Unfall Abweichungen vom Normbereich; es konnte ebenfalls ein stark positiver Fettnachweis festgestellt werden.

Störungen im Säure-Basenhaushalt waren nicht nachweisbar.

4.4 Beziehung zwischen Enzymaktivitäten, Substratgehalt und Säure-Basenhaushalt

Störungen im Säure-Basenhaushalt konnten im allgemeinen nicht gefunden werden. Lediglich ein Patient mit einer Fettembolie und ein Patient mit Verbrennungen kamen in eine Acidose.

4.5 Verbrennungen

Der ausgeprägte LDH-Anstieg bei Patienten mit Verbrennungen, im Gegensatz zu den übrigen Enzymaktivitäten und dem Substratgehalt, könnte vielleicht auf Veränderungen der Viskosität des Blutes im Sinne einer Eindickung und Erythrocytenaggregation (KRAUSS 1963, SCHMITT 1965) , sowie durch die mit einer Verbrennung einhergehende Muskelzerstörung und Gewebsläsion bedingt sein. Die LDH ist im Muskelgewebe und in den Erythrocyten in höheren Konzentrationen enthalten, als die anderen von uns gemessenen Enzyme (E.SCHMIDT und F.W. SCHMIDT 1956).

4.6 Schlußfolgerung

Ein Anstieg der Enzymaktivitäten und der Substrate nach Unfällen gestattet eine gewisse Aussage über die Schwere und Prognose einer Verletzung. Dagegen ist der histologische Fettnachweis im Blut unbedeutend und läßt keinen Schluß auf die Schwere des Traumas zu. Die 3 Patienten mit einer Fettembolie zeigten zwar Enzymaktivitätsanstiege und Veränderungen im Substratgehalt; es bestand jedoch keine zeitliche Beziehung zum Auftreten der Fettembolie (siehe 4.3).

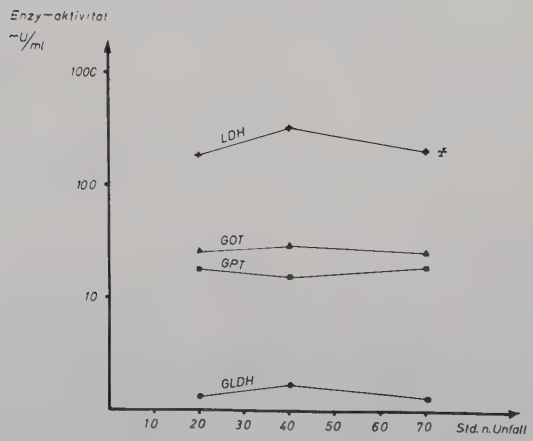

Abb.1: Verlauf der Enzymaktivitäten bei Patient 1

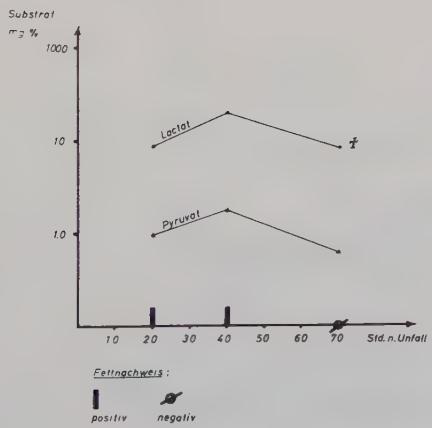

Abb.2: Verlauf des Substratgehaltes und Fettnachweises bei Patient 1

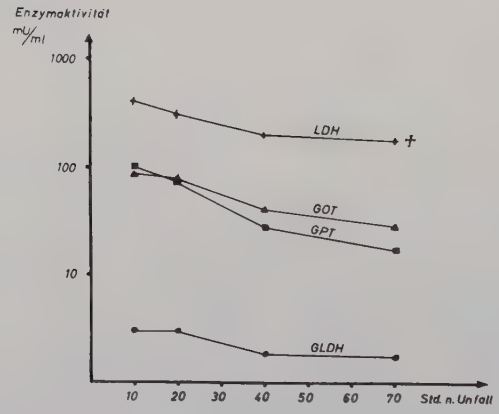

Abb.3: Verlauf der Enzymaktivitäten bei Patient 2

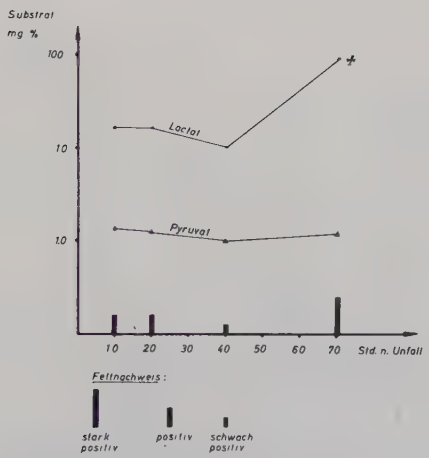

Abb.4: Verlauf des Substratgehaltes und Fettnachweises bei Patient 2

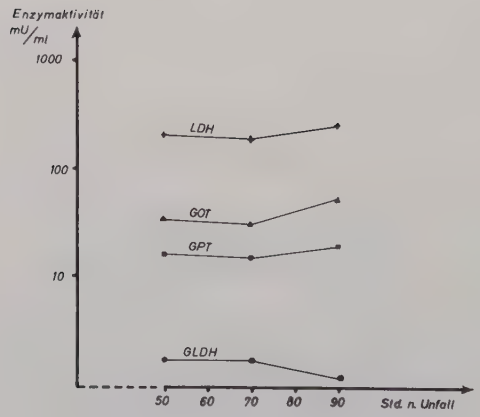

Abb.5: Verlauf der Enzymaktivitäten bei Patient 3

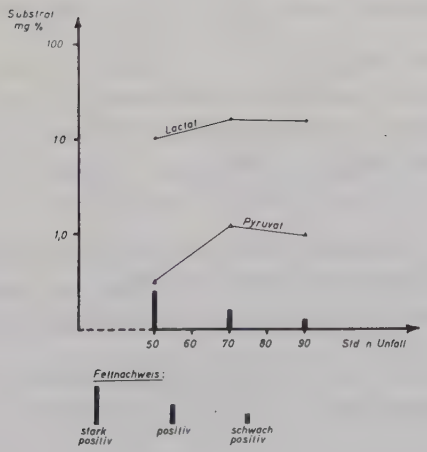

Abb.6: Verlauf des Substratgehaltes und Fettnachweises bei Patient 3

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

An 50 Unfallverletzten wurden in einem Zeitraum von 10 - 70 Stunden nach dem Unfall die Enzymaktivitäten GOT, GPT, LDH, GLDH und die Substrate Lactat und Pyruvat gemessen. Gleichzeitig bestimmten wir histologisch den Fettgehalt im Blut und führten Blutgasanalysen und pH-Messungen durch.

Wir fanden:

1.) Enzymaktivitätsanstiege der GOT und LDH, weniger der GPT und GLDH bei Patienten mit multiplen Frakturen und Rippenreihenbrüchen. Patienten mit Unterschenkel- oder Oberschenkelfrakturen zeigten keine Veränderungen. Verbrennungen wiesen eine starke LDH-Erhöhung auf.

2.) Pyruvat war in allen Gruppen erhöht. Lactatanstiege konnten bei Patienten mit multiplen Frakturen und Rippenreihenbrüchen festgestellt werden. Bei den übrigen Patienten verhielten sich die Lactatwerte unauffällig.

3.) Eine Beziehung zwischen dem histologischen Fettnachweis im Blut, den Enzymaktivitäten und dem Substratgehalt ergab sich nicht.

4.) Im allgemeinen konnte keine Störung im Säure-Basenhaushalt festgestellt werden.

6. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

ADKINS, R., J. FORSTER, D. O'SALLE: Experimental study of the genesis of fat embolism.
Ann. Surg. 156, 515 (1962)

AMELUNG, D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1962

BEISENHERZ, G., H.J. BOLTZE, Th. BÜCHER, R. CZOK, K.H.GARBADE, E. MEYER-AHRENDT u. C. PFLEIDERER: Diphosphofructaldolase, Phosphoglycerinaldehyddehydrogenase, Glycerophosphatdehydrogenase und Pyruvat-Kinase in der Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang.
Z.f.Naturforschung 1953, 8, 555

BERGENTZ, S.: Studies in the genesis of posttraumatic fat embolism.
Acta chir. scand. Supp. 282, 1 (1961)

BERGMEYER, H.: Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim Bergstr. 1962

BRÜLKE, P., G. BLÜMEL: Über die Fettresorption bei Volumenmangel: ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Fettembolie.
Langenb. Arch. klin.Chir.313, 1049 (1965)

BSCHORR, F., K. HAASCH: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Venenblut bei traumatischer Fettembolie.
Langenb. Arch. klin.Chir.302, 408 (1963)

BÜCHNER, C.: Traumatische Knochenmarksembolie der Lungen. Deutsch.Med.Wschr.89, 1390 (1964)

DOLEZIL, V.: Experimenteller Beitrag zur Problematik der Fettembolie.
Zbl. Chir. 90, 1067 (1965)

DRAGON, K. und J. PATAKY: Enzym-Biopsie bei Schädeltrauma.
Zbl. Chir. 87, 1636 (1962)

EYSELL, K.: Zur Pathophysiologie und Therapie der Verbrennungskrankheit.
Med. Welt 1963, 2379

FEISSLI, S., G. FORSTER, G. LAUDAHN, E.und F.W. SCHMIDT: Normalwerte und Alterung von Hauptketten-Enzymen im Serum.
Klin. Wschr. 44, 390 (1966)

FISCHER, H.: Beitrag zur Frage der Fettembolie bei tödlicher Druckfallkrankheit.
Msch. Unfallheilkunde 66, 318 (1963)

FÜRSTENBERG, H.: Blutveränderungen in den ersten Stunden des traumatischen Schockes.
Langenb. Arch. klin.Chir. 301, 114 (1962)

GELIN, L., B. HALLGREN, J. KERSTELL: The lipid composition of lung, plasma, red corpuscle column, and bone marrow in pulmonary fat embolism.
Acta chir. scand. 133, 107 (1967)

GLAS, W., T.D. GREKIN, M. MUSSELMANN: Fat embolism.
Amer. J. Surg. 85, 363 (1953)

GOHRBANDT, E.: Schnelldiagnose der Fettembolie.
Zbl. Chir. 72, 394 (1947)

GRIESSMANN, H., G. VOSS, P.P. MÜLLER: Enzymuntersuchungen bei Unfallverletzten mit einem Hinweis auf die therapeutischen Konsequenzen.
Zbl. Chir. 90, 8186 (1965)

HALASZ, N.H., J.P. MARASCO: An experimental study of fat embolism.
Surgery (St. Louis) 41, 921 (1957)

HAUG, H. u. A. KLUGE: Die Plasma/Serum-Enzym-Aktivitäten der LDH, MDH, GOT und GPT bei Neugeborenen und Erwachsenen.
Klin. Wschr. 43, 680 (1965)

HAUSS, W.H., U. GERLACH und E.SCHÜRMEYER: Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie.
Dt. med. Wschr. 83, 1310 (1958)

HERFARTH, C. und W. BÖRNER: Lebertrauma und Enzymverhalten im Serum: Beitrag zur Diagnose der Leberruptur.
Langenb.Arch. klin. Chir.313, 935 (1965)

HESS, B.: Enzyme im Blutplasma.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962

HOFFHEINZ, S.: Die Luft- und Fettembolie.
Stuttgart: Enke 1933

HOFMANN, K. und G. TESCH: Der Wert der Milchsäurebestimmung bei der Beurteilung Schwerverletzter
85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom 7.-20.4.1968 im Kongreßsaal des Deutschen Museums München unter Vorsitz von Prof. Zenker.

HUPE, K.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von Blutausstrichen und Urinproben nach intravenöser Fettinfusion.
Langenb. Arch. klin.Chir. 314, 43 (1966)

KARCHER, H.: Die Fettembolie.
Langenb. Arch. klin.Chir. 296, 61 (1960)

KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Chemie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964

KERN, E., E. WAGNER, E. MARDERSTEIG: Die Bedeutung der Serumtributyrinasebestimmung für die chirurgische Diagnostik.
Langenb. Arch. klin.Chir. 281, 454 (1956)

KNOCH, H.G., G. LEMSER: Die Fettembolie aus klinischer Sicht.
Zbl. Chir. 88, 385 (1963)

KRAUSS, H., L. KOSLOWSKI, W.E. ZIMMERMANN: Neuere Erkenntnisse über Stoffwechselveränderungen bei Verbrennungen im Schock.
Langenb.Arch. 303, 23 (1963)

KRÖNKE, E.: Die Bedeutung der Lipase in der Pathogenese der traumatischen Fettembolie.
Langenb. Arch. klin.Chir. 283, 466 (1956)

KRÖNKE, E.: Experimentelle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Fettembolie.
Langenb.Arch.klin.Chir. 285, 308 (1957)

KRÖNKE, E.: Zur Pathophysiologie der Fettembolie.
Langenb.Arch.klin.Chir. 287, 681 (1957)

KÜHNE, H., H. KREMSER: Die klinische Bedeutung der traumatischen Fettembolie.
Bruns' Beitr. 195, 385 (1957)

LEUTHARDT, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Walter de Gruyter & Co, Berlin 1961

MÖRL, H.: Die Bedeutung von Enzymveränderungen bei polytraumatisierten Patienten.
85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom 17.-20.4.68 im Kongreßsaal des Deutschen Museums München unter Vorsitz von Prof. Zenker

MOSER, H., P. WURNIG: Ergebnisse experimenteller Untersuchungen bei Fettembolie. Ein Beitrag zur Pathophysiologie und Therapie.
Langenb.Arch.klin.Chir. 278, 72 (1954)

MURRAY, G.: Fat embolism and a fat center.
Amer. Surg. 100, 676 (1960)

NÖLLER, F.: Die sogenannte Fettembolie.
Bruns' Beitr. 208, 175 (1964)

NÖLLER, F.: Traumatischer Schock und Fettembolie.
Zbl. Chir. 90, 1066 (1965)

PELTIER, L.F., J.R. SCOTT: Fat embolism. Changes in the level of the lipase, following the intravenous injection of neutral fat, fatty acids and other substances into dogs. Surgery (St. Louis) 42, 541 (1957)

PFANNER, W.: Zur Pathogenese der Fettembolie. Bruns' Beitr. 173, 292 (1942)

PIA, W.: Differentialdiagnose und Therapie der cerebralen Fettembolie. Langenb.Arch.klin.Chir. 287, 677 (1957)

REHM, J.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der Fettembolie bei Knochenbruch. Langenb.Arch.klin.Chir. 285, 230 (1957)

SÄKER, G.: Fettembolie bei Verkehrsunfällen. Münch. med. Wschr. 1955, 625

SCHMIDT, E. u. F.W. SCHMIDT: Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen. Enzymol. biol. clin. 1963, 3, 1

SCHMIDT, E. u. F.W. SCHMIDT: Enzym-Fibel. Biochem. Abteilung C.F.Boehringer & Söhne GmbH Mannheim 1966

SCHMITT, W.: Die Verbrennungskrankheit, neuere Erkenntnisse. Zbl. Chir. 90, 1100 (1965)

SCHOEPPNER, H.: Der Schock als metabolisches Problem. Zbl. Chir. 90, 1082 (1965)

SCHRAMM, W., B. RUDOLF: Über Fermentbestimmungen bei Operierten und Verletzten. Monatsschr. f. Unfallheilkunde 69, 1966, Heft 1

SOLOKOW, J., G.A. POKROWSKI: Grundlagen der Therapie des traumatischen Schockes am Unglücksort und auf dem Transport.
Zbl. Chir. 90, 1095 (1965)

SPAENGLER, H.: Die Änderung von Fermentaktivitäten in Blutgerinnung nach experimentellen Lebertraumen.
Wien.klin.Wschr. 75, 135 (1963)

STICH, R.: Die klinische Bedeutung der Fettembolie.
Langenb.Arch.klin.Chir. 287, 669 (1957)

TITZE, A., W. FRIESS: Beitrag zum Problem der Fettembolie.
Mschr.Unfallheilkunde 57, 33 (1954)

VOGEL, W.: Blutfettbestimmung bei Frakturen; ein Beitrag zur Frage der Fettembolie.
Dtsch. Z.f.Chir. 240, 376 (1933)

WARBURG, O., W. CHRISTIAN u. A. GRIESE: Wasserstoffübertragendes Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise.
Biochem. Z. 282, 1935, 157

WARBURG, O.: Sauerstoffübertragende Fermente.
Verlag Dr. W. Sänger, Berlin 1948

WHITELEY, H.J.: The relation between tissue injury and the manifestation of pulmonary fat embolism.
J. of Path. 67, 521 (1954

WHITSON, R.: A critique of fat embolism.
J. Bone Surg. 33-A, 447 (1951)

WOLFF, H.: Das Verhalten der SGOT nach akutem Schädeltrauma.
Zbl. Chir. 86, 148 (1961)

WOLFF, H. und R. SCHWARZER: Das Verhalten von GOT und GPT im Liquor nach Schädel-Hirn-Trauma.
Zbl. Chir. 87, 525 (1962)

WOLFF, H. und M. ZERNA: Das Verhalten der MDH und LDH im Liquor nach Schädel-Hirn-Trauma. Zbl. Chir. 90, 701 (1965)

ZISSER, G.: Über die chirurgische Frühbehandlung von Verbrennungen. Wien. klin. Wschr. 77, 786 (1965)

ZWERG, H.: Über die Fettembolie. Bruns' Beitr.klin.Chir. 141, 268 (1927)

Herrn Priv.-Doz. Dr. Ch. Herfarth danke ich für die Überlassung des Themas und die zahlreichen Hinweise beim Abfassen der Arbeit, sowie für die Übernahme des Hauptreferates. Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger gilt mein Dank für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Als Tochter des 1964 verstorbenen Bezirksrichters Dr. iur. Josef Pfannerer und Frau Emmi Pfannerer, geborene Kautzsch, wurde ich am 11. Juli 1942 in Eger / ČSSR geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Eifa, Kr.Alsfeld (Oberhessen) und Ingolstadt/Donau und nach dem Besuch der Oberrealschule für Mädchen in Ingolstadt/Donau bestand ich am 19.Juli 1961 die Reifeprüfung.

Das Studium der Medizin begann ich im WS 1961/62 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Ab WS 1962/63 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich im April 1963 das Vorphysikum, im Oktober 1964 das Physikum und im Dezember 1967 das Staatsexamen in Medizin ablegte.

Seit 1. Februar 1968 bin ich als Medizinal-assistentin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Erlangen: Andress, Bauer, Fiesselmann, Fleischmann, Leonhardt, Schwemmle, Stammer, Wegener

in Marburg: Amon, Becker, Beckmann, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Buchholz, Bücher, Cleve, Deicher, Delbrück, Dimroth, Dölle, Exner, Ganz, Gedigk, Hamm, Hensel, Herfarth, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Karlson, Knauff, Laag, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Petry, Poetschke, Rodeck, Rohen, Schiff, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmidt, Schrappe, Schürmann, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle